

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 01 August 2000 (01.08.00)	
International application No. PCT/JP98/05810	Applicant's or agent's file reference PCT43-0
International filing date (day/month/year) 22 December 1998 (22.12.98)	Priority date (day/month/year)
Applicant NAGATAKE, Tsuyoshi	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
07 July 2000 (07.07.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer Antonia Muller</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
--	--

## PATENT COOPERATION TREATY

09/868106

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

NIIBE, Koji  
Marunouchi-Yaesu Building  
Room 424  
6-2, Marunouchi 2-chome  
Chiyoda-ku  
Tokyo 100-0005  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 29 June 2000 (29.06.00)		
Applicant's or agent's file reference PCT43-0		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP98/05810	International filing date (day/month/year) 22 December 1998 (22.12.98)	Priority date (day/month/year)
Applicant KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU,CN,JP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AL,AP,BA,BB,BG,BR,CA,CU,CZ,EA,EE,EP,GE,HR,HU,ID,IL,IS,LC,LK,LR,LT,LV,MG,MK,MN,MX,  
NO,NZ,OA,PL,RO,SG,SI,SK,SL,TR,TT,UA,UZ,VN,YU

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 29 June 2000 (29.06.00) under No. WO 00/37070

**REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)**

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))**

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---



PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 PCT43-0	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP98/05810	国際出願日 (日.月.年) 22.12.98	優先日 (日.月.年)
出願人(氏名又は名称) 杏林製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第        図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>o</sup> A61K 31/195		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>o</sup> A61K 31/195		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	CN, 1104500, A (Baiyunshan Pharmaceuticals Stock-Sharin Co. Ltd.) 5.7月.1995 (05.07.95) (ファミリーなし) & Database Caplus on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN. 124:37727	1
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> <p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>		
国際調査を完了した日 - 09.03.99	国際調査報告の発送日 16.03.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信	4 C 9 4 5 5
電話番号 03-3581-1101		内線 3454

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05810

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/195

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN, 1104500, A (Baiyunshan Pharmaceuticals Stock-Sharin Co. Ltd.), 5 July, 1995 (05. 07. 95) (Family: none) & Database Caplus on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN.124:37727	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
9 March, 1999 (09. 03. 99)Date of mailing of the international search report  
16 March, 1999 (16. 03. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 特 許 協 力 条 約

## P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 PCT43-0	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 98/05810	国際出願日 (日.月.年) 22.12.98	優先日 (日.月.年)
国際特許分類 (IPC) Int.Cl <sup>7</sup> A61K 31/198		
出願人 (氏名又は名称) 杏林製菓株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で                      ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 07.07.00	国際予備審査報告を作成した日 27.02.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信	4C 9455
電話番号 03-3581-1101		内線 3451

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 \_\_\_\_\_ 有  
請求の範囲 \_\_\_\_\_ 1 \_\_\_\_\_ 無

進歩性(I S)

請求の範囲 \_\_\_\_\_ 有  
請求の範囲 \_\_\_\_\_ 1 \_\_\_\_\_ 無

産業上の利用可能性(I A)

請求の範囲 \_\_\_\_\_ 1 \_\_\_\_\_ 有  
請求の範囲 \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_ 無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: CN, 1104500, A(Baiyunshan Pharmaceuticals Stock-Sharin Co. Ltd.)  
5.7月.1995(05.07.95)

上記文献1には、カルボシステインが呼吸器感染症に有効である旨記載されている。したがって、本願の請求の範囲1記載の発明は、新規性がない、あるいは、文献1の記載から当該技術分野の専門家において自明である。

本願の請求の範囲1記載の発明は、産業上の利用可能性を有する。



特許協力条約に基づく国際出願

願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

国際出願番号	09/868106
国際出願日	22.12.98
(受付印)	受理印

出願人又は代理人の書類記号 (希望する場合、最大12字) PCT43-0

第 I 欄 発明の名称

呼吸器感染症予防剤

第 II 欄 出願人

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

杏林製薬株式会社 Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

〒101-0062 日本国東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地  
5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku  
TOKYO 101-0062 JAPAN

☐ この欄に記載した者は、  
発明者でもある。

電話番号:

ファクシミリ番号:

加入電話番号:

国籍 (国名): 日本国 JAPAN

住所 (国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の  
指定国についての出願人である: ☐ すべての指定国 ☒ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

永武 毅 NAGATAKE Tsuyoshi

〒852-8523 日本国長崎県長崎市坂本1丁目12番4号  
長崎大学 熱帯医学研究所内  
c/o Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University  
12-4, Sakamoto 1-chome, Nagasaki-shi  
NAGASAKI 852-8523 JAPAN

この欄に記載した者は  
次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。  
(ここにレ印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 JAPAN

住所 (国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の  
指定国についての出願人である: ☒ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☐ その他の出願人又は発明者が続葉に記載されている。

第 IV 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

☒ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

6753 弁理士 新部興治 NIIBE Koji

〒100-0005 日本国東京都千代田区丸の内2丁目6番2号  
丸の内八重洲ビル424号  
Room 424. Marunouchi-Yaesu Bldg.  
6-2, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku  
TOKYO 100-0005 JAPAN

電話番号:

03-3212-3431

ファクシミリ番号:

03-3201-0368

加入電話番号:

☐ 通知のためのあて名: 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す

## 第Ⅴ欄 国の指定

規則 4.9(a)の規定に基づき次の指定を行う（該当する□に印を付すこと：少なくとも1つの□に印を付すこと）。

## 広域半島国

- ☐ **V** **AF** **ARIPO** 半島国： **CI** ガーナ Ghana, **GM** ガンビア Gambia, **KE** ケニア Kenya, **LS** レソト Lesotho, **MW** マラウイ Malawi, **SD** スーダン Sudan, **SZ** スワジランド Swaziland, **UG** ウガンダ Uganda, **ZW** ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締結国である他の国
- ☐ **V** **EA** ユーラシア半島国： **AM** アルメニア Armenia, **AZ** アゼルバイジャン Azerbaijan, **BY** ベラルーシ Belarus, **KG** キルギス Kyrgyzstan, **KZ** カザフスタン Kazakhstan, **MD** モルドヴァ Republic of Moldova, **RU** ロシア Russian Federation, **TJ** タジキスタン Tajikistan, **TM** トルクメニスタン Turkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締結国である他の国
- ☐ **V** **EP** ヨーロッパ半島国： **AT** オーストリア Austria, **BE** ベルギー Belgium, **CH** and **LI** スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, **CY** キプロス Cyprus, **DE** ドイツ Germany, **DK** デンマーク Denmark, **ES** スペイン Spain, **FI** フィンランド Finland, **FR** フランス France, **GB** 英国 United Kingdom, **GR** ギリシャ Greece, **IE** アイルランド Ireland, **IT** イタリア Italy, **LU** ルクセンブルグ Luxembourg, **MC** モナコ Monaco, **NL** オランダ Netherlands, **PT** ポルトガル Portugal, **SE** スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締結国である他の国
- ☐ **V** **OA** **OAPI** 半島国： **BF** ブルキナ・ファソ Burkina Faso, **BJ** ベナン Benin, **CF** 中央アフリカ Central African Republic, **CG** コンゴ Congo, **CI** コートジボアール Côte d'Ivoire, **CM** カメルーン Cameroon, **GA** ガボン Gabon, **GN** ギニア Guinea, **ML** マリ Mali, **MR** モリタニア Mauritania, **NE** ニジェール Niger, **SN** セネガル Senegal, **TD** チャード Chad, **TG** トーゴ Togo, 及びアフリカ知的財産権機構のメンバー国と特許協力条約の締結国である他の国（他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する）

## [32] 他 半島国（他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する）

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>AL</b> アルバニア Albania  | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>LT</b> リトアニア Lithuania   |
| <input type="checkbox"/> <b>AM</b> アルメニア Armenia   | <input type="checkbox"/> <b>LU</b> ルクセンブルグ Luxembourg   |
| <input type="checkbox"/> <b>AT</b> オーストリア Austria  | <input type="checkbox"/> <b>LV</b> ラトヴィア Latvia   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>AU</b> オーストラリア Australia                                    | <input type="checkbox"/> <b>MD</b> モルドヴァ Republic of Moldova  |
| <input type="checkbox"/> <b>AZ</b> アゼルバイジャン Azerbaijan   | <input type="checkbox"/> <b>MG</b> マダガスカル Madagascar  |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>BA</b> ボスニア・ヘルツェゴヴィナ Bosnia and Herzegovina                 | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>MK</b> マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>BB</b> バルバドス Barbados                                       | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>MN</b> モンゴル Mongolia   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>BG</b> ブルガリア Bulgaria                                       | <input type="checkbox"/> <b>MW</b> マラウイ Malawi  |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>BR</b> ブラジル Brazil  | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>MX</b> メキシコ Mexico   |
| <input type="checkbox"/> <b>BY</b> ベラルーシ Belarus   | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>NO</b> ノールウェー Norway   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>CA</b> カナダ Canada   | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>NZ</b> ニュー・ジージーランド New Zealand                                     |
| <input type="checkbox"/> <b>CH</b> and <b>LI</b> スイス及びリヒテンシュタイン<br>Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>PL</b> ポーランド Poland  |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>CN</b> 中国 China   | <input type="checkbox"/> <b>PT</b> ポルトガル Portugal   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>CU</b> キューバ Cuba  | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>RO</b> ルーマニア Romania   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>CZ</b> チェコ Czech Republic                                   | <input type="checkbox"/> <b>RU</b> ロシア Russian Federation   |
| <input type="checkbox"/> <b>DE</b> ドイツ Germany   | <input type="checkbox"/> <b>SD</b> スーダン Sudan   |
| <input type="checkbox"/> <b>DK</b> デンマーク Denmark   | <input type="checkbox"/> <b>SE</b> スウェーデン Sweden  |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>EE</b> エストニア Estonia  | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>SG</b> シンガポール Singapore  |
| <input type="checkbox"/> <b>ES</b> スペイン Spain  | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>SI</b> スロヴェニア Slovenia   |
| <input type="checkbox"/> <b>FI</b> フィンランド Finland  | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>SK</b> スロヴァキア Slovakia   |
| <input type="checkbox"/> <b>GB</b> 英国 United Kingdom   | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>SL</b> シエラ・レオネ Sierra Leone  |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>GE</b> グルジア Georgia   | <input type="checkbox"/> <b>TJ</b> タジキスタン Tajikistan  |
| <input type="checkbox"/> <b>GH</b> ガーナ Ghana   | <input type="checkbox"/> <b>TM</b> トルクメニスタン Turkmenistan  |
| <input type="checkbox"/> <b>GM</b> ガンビア Gambia   | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>TR</b> トルコ Turkey  |
| <input type="checkbox"/> <b>GW</b> ギニア・ビサオ Guinea-Bissau   | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>TT</b> トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago                              |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>HR</b> クロアチア Croatia  | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>UA</b> ウクライナ Ukraine   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>HU</b> ハンガリー Hungary  | <input type="checkbox"/> <b>UG</b> ウガンダ Uganda  |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>ID</b> インドネシア Indonesia                                     | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>US</b> 米国 United States of America                                 |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>IL</b> イスラエル Israel   | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>UZ</b> ウズベキスタン Uzbekistan  |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>IS</b> アイスランド Iceland                                       | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>VN</b> ヴィエトナム Viet Nam   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>JP</b> 日本 Japan   | <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>YU</b> ユーゴスラヴィア Yugoslavia   |
| <input type="checkbox"/> <b>KE</b> ケニア Kenya   | <input type="checkbox"/> <b>ZW</b> ジンバブエ Zimbabwe   |
| <input type="checkbox"/> <b>KG</b> キルギス Kyrgyzstan   |   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>KR</b> 韓国 Republic of Korea                                 |   |
| <input type="checkbox"/> <b>KZ</b> カザフスタン Kazakhstan   |   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>LC</b> セント・ルシア Saint Lucia                                  |   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>LK</b> スリ・ランカ Sri Lanka                                     |   |
| <input type="checkbox"/> <b>V</b> <b>LR</b> リベリア Liberia   |   |
| <input type="checkbox"/> <b>LS</b> レソト Lesotho   |   |

以下の□は、この様式の発行後に特許協力条約の締結国となった国を指定（国内特許のために）するためのものである

- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_
- ☐ \_\_\_\_\_

締結の指定の宣言：出願人は、上記の指定に加えて、規則 4.9(b)の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、この宣言から除く旨の表示を通知欄にした国は、指定から除かれる。出願人は、これらの追加される指定が締結を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその締結がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。（指定の締結は、指定を特許する通知の提出と指定手数料及び締結手数料の納付からなる。この締結は、優先日から15月以内に受理官庁へ提出しなければならない。）

注意 自己利用 この追記欄を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

1. 全ての情報を該当する欄の中に記載できないとき。

この場合は、「第何欄……の続き」(欄番号を表示する)と表示し、記載できない欄の指示と同じ方法で情報を記載する。：特に、

(i) 出願人又は発明者として3人以上いる場合で、「続表」を使用できないとき。

この場合は、「第III欄の続き」と表示し、第III欄で求められている同じ情報を、それぞれの者について記載する。

(ii) 第II欄又は第III欄の枠の中で、「追記欄に記載した指定国」にレ印を付しているとき。

この場合は、「第II欄の続き」、「第III欄の続き」又は「第II欄及び第III欄の続き」と記載し、該当する出願人の氏名(名称)を表示し、それぞれの氏名(名称)の次にその者が出願人となる指定国(広域特許の場合は、ARIPO特許・ユーラシア特許・ヨーロッパ特許・OAPI特許)を記載する。

(iii) 第II欄又は第III欄の枠の中で、発明者又は発明者及び出願人である者が、すべての指定国のための又は米国のための発明者ではないとき。

この場合は、「第II欄の続き」、「第III欄の続き」又は「第II欄及び第III欄の続き」と記載し、該当する発明者の氏名を表示し、その者が発明者である指定国(広域特許の場合は、ARIPO特許・ユーラシア特許・ヨーロッパ特許・OAPI特許)を記載する。

(iv) 第IV欄に示す代理人以外に代理人がいるとき。

この場合は、「第IV欄の続き」と表示し、第IV欄で求められている同じ情報を、それぞれの代理人について記載する。

(v) 第V欄において指定国又はOAPI特許が、「追加特許」又は「追加証」を作るとき、又は、米国が「継続」又は「一部継続」を作るとき。

この場合は、「第V欄の続き」及び該当するそれぞれの指定国又はOAPI特許を表示し、それぞれの指定国又はOAPI特許の後に、原特許又は原出願の番号及び特許付与日又は原出願日を記載する。

(vi) 第VI欄において優先権を主張する先の出願が4件以上あるとき。

この場合は、「第VI欄の続き」と表示し、第VI欄で求められている同じ情報を、それぞれの先の出願について記載する。

(vii) 第VII欄において先の出願がARIPOの特許出願であるとき。

この場合は、「第VII欄の続き」と表示し、その先の出願に対応する項目の番号を特定して、更に、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を表示する。

2. 出願人が、第V欄における継続の指定の宣言に関し、その宣言からいずれかの国を除くことを希望するとき。

この場合は、「継続の指定の宣言から、以下の指定国を除く」と記載し、除かれる国名又は2文字の国コードを表示する。

3. 出願人が、指定官庁について不利にならない開示又は新規性喪失についての例外に関する国内法の適用を請求するとき。

この場合は、「不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する陳述」と表示し、以下にその内容を記述する。

「第IV欄の続き」

6754	弁理士	岸田正行	KISHIDA Masayuki
10836	弁理士	小花弘路	OBANA Hiromichi
8739	弁理士	水野勝文	MIZUNO Katsufumi
10350	弁理士	高野弘晋	TAKANO Hiroyuki

〒100-0005 日本国東京都千代田区丸の内2丁目6番2号  
丸の内八重洲ビル424号

Room 424. Marunouchi-Yaesu Bldg.

6-2, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, TOKYO 100-0005 JAPAN

## 第VI欄 優先権の主張

☐ 他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記載されている

先の出願日 (日、月、年)	先の出願番号	先の出願		
		国内出願：国名	広域出願：*広域官庁名	国際出願：受理官庁名
(1)				
(2)				
(3)				

☐ 上記( )の番号の先の出願（ただし、本国際出願が提出される受理官庁に対して提出されたものに限る）のうち、次の( )の番号のものについては、出願書類の認証様本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本国特許庁の長官）に対して請求している。

\*先の出願が、ARIPOの特許出願である場合には、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を追記欄に表示しなければならない（規則4.10(b)(ii)）。追記欄を参照。

## 第VII欄 国際出願の識別

国際出願の識別（ISA）の選択

先の出願と本出願との年月日請求：当該出願の国（先の出願が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合）

出願日（日、月、年）

出願番号

国名（又は広域官庁）

ISA / JP

## 第VIII欄 内容関係：出願書類の添付

この国際出願の出願書類の枚数は次のとおりである。

願書 ..... 4 枚  
 明細書（配列表を除く） ..... 5 枚  
 請求の範囲 ..... 1 枚  
 要約書 ..... 1 枚  
 図面 ..... 2 枚  
 明細書の配列表 ..... 枚  
 合 計 ..... 13 枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- |   |   |
|---|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 手数料計算用紙              | 5. <input type="checkbox"/> 優先権書類（上記第VI欄の( )の番号を記載する）   |
| <input checked="" type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面 |   |
| <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込みを証明する書面    | 6. <input type="checkbox"/> 国際出願の翻訳文（翻訳に使用した言語名を記載する）   |
| 2. <input type="checkbox"/> 別個の記名押印された委任状                   | 7. <input type="checkbox"/> 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面       |
| 3. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し                        | 8. <input type="checkbox"/> スクレオチド又はアミノ酸配列表（フレキシブルディスク） |
| 4. <input type="checkbox"/> 記名押印（署名）の説明書                    | 9. <input type="checkbox"/> その他（お断り名を詳細に記載する）           |

要約書とともに提示する図面：

本国際出願の使用言語名：日本語

## 第IX欄 提出者の記名押印

各人の氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

新部 興治



1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

受理官庁：特許庁

3. 国際出願として提出された書類を補充する書類又は図面であって

☐ 受理された

その後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）

☐ 不足図面がある

4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補充の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された  
国際調査機関

ISA / JP

6. ☐ 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に  
調査用写しを送付していない

国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

## 明細書

## 呼吸器感染症予防剤

## 技術分野

- 5 本発明は、呼吸器感染菌の付着を阻害する呼吸器感染症予防剤に関するものである。

## 背景技術

- 10 従来、呼吸器感染症については、抗菌剤による殺菌、抗炎症薬による消炎、去痰薬による痰の排出促進等、感染成立後の対処方法において広く研究されてきた。しかし、感染成立自体を防ぐような、予防的な方法については、その重要性が認識されつつあるにも係らず、ウイルスについてのみ接着抑制薬が開発されつつある程度にとどまっている。従って、細菌の付着抑制に関しては全く研究されていない現状で、ましてやそのような目的として効果を有する薬剤についても、現在  
15 まで知られていない。

- 一方、呼吸器感染症の5大起炎菌の一つとして知られるモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）は、その咽頭上皮（上気道粘膜）への接着能と下気道感染の成立に強い相関が認められることが報告されている（ムバキ N(Mbaki N., et al), 東北ジャーナル(Tohoku J. Exp. Med.),  
20 153, 111-121, 1987)。

このことにより、上気道粘膜への呼吸器感染の付着防止が、下気道感染成立の予防への第1歩となることが予測され、殺菌剤でのうがい等での感染防止について臨床的に証明されてきた。しかし、呼吸器感染菌の上気道粘膜付着について直接阻害するような薬剤については、現在まで全く研究がなされていない。

- 25 呼吸器感染症は、その治療において抗菌剤を汎用するため、今日、耐性菌の増加等新たな問題を引き起こしている。また、慢性的な呼吸器感染症患者及び免疫力の低下した患者は、たえず感染症の危険にさらされている。そのような患者群に対する有効な感染予防法の確立も解決すべき課題となっている。従って、呼吸

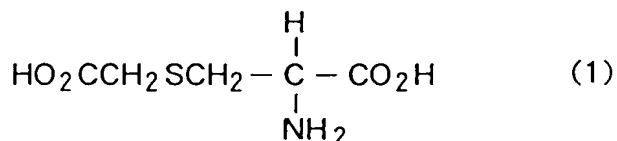
器感染の原因菌が人体に感染する前に予防することが強く望まれている。

### 発明の開示

発明者は、呼吸器感染症が、その疾患を引き起こす原因細菌の、気道への付着を第一段階として発症していることに着目し、それら原因細菌の気道への付着を抑制することが、呼吸器感染症の発生を予防するのではと考えた。すでに去痰剤としては広く知れ渡っていたカルボシステインについて、細菌の気道への付着抑制効果を検討したところ著しい効果が認められた。

すなわち、本発明は化学式 (1)

10



15 で表されるカルボシステインを有効成分とする呼吸器感染症予防剤に関するものである。

カルボシステインは化学式 (1) で表されるシステイン誘導体の去痰剤で、フランスのラボラトリーズ ジュリー (Laboratoires Joulie) 社により開発され、1965年、販売名「リナチオール(Rhinathiol)」として発売された。その後、イギリスでは1972年にベルク ファーマシューティカルズ(Berk Pharmaceuticals)社が「ムコダイン (Mucodyne)」として発売し、現在では、世界14ヶ国で販売されているまでに至った。

日本国内でも、杏林製薬により開発され、1981年に日本国厚生省の製造承認を得て販売名「ムコダイン」として発売、以来、安全性の高い去痰剤として広く臨床で用いられている。

25 カルボシステインの作用として、喀痰の物性を改善し、排出を速やかにする (ブラウン (Brown D. T.), ドラッグ インテリジェンス クリニカル ファーマコロジー (Drug Intelligence Clin. Pharmacol.), 22, 603-608, 1988)、繊毛の修復を促進し、輸送能を改善する (荻原正雄(Ogihara M.) et al., 気管支学, 4, 235

-, 1982) ことなどが知られているが、細菌の付着抑制作用については知られていない。

呼吸器感染症予防剤としてのカルボシステインは、従来薬学的に良く知られた形態及び投与経路を適用してヒトに投与することができ、例えば、散剤、錠剤、カ  
5 プセル剤、細粒剤、顆粒剤、シロップ剤等により、経口的に使用することができる。呼吸器感染症予防剤としてのカルボシステインの投与量は、年齢、体重、症状などによっても異なるが、経口投与では1回250~2000mg、より好ましくは1回250~1000mgを1日3回用いることが望ましい。

## 10 図面の簡単な説明

図1は、実施例1の試験結果を示すグラフであり、図2は、実施例2の試験結果を表すグラフである。

## 実施例

### 15 [実施例1]

呼吸器感染菌の一つであるモラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス(*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*)について、ヒト咽頭上皮細胞への付着に対するカルボシステインの抑制効果を、インビトロにて評価した。

#### (1) 咽頭上皮細胞

20 十分なインフォームドコンセントをとった上で、28~54歳の健常人2名及び53~75歳の慢性肺疾患患者19名の咽頭部を、綿棒により擦過し、採取した。

(2) モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス(*Moraxella*(*Branhamella*) *catarrhalis*)

呼吸器感染症患者の喀痰より分離、培養した。

#### 25 (3) 付着試験

モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス(*Moraxella*(*Branhamella*) *catarrhalis*)懸濁液、咽頭上皮細胞懸濁液を混合し、カルボシステイン原末を溶解し、最終濃度1~100  $\mu$ g/mlとなるように添加した。一定時間放置後、遠心分離により、咽

頭上皮細胞に付着していないモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）を除去した。残った咽頭上皮細胞をサイトスピンによりスライドグラス上に固着させ、グラム染色し、光学顕微鏡によりモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）の付着している咽頭上皮細胞数をカウントした。カルボシステイン非添加のものをコントロールとした。

#### （4）評価

ランダムにカウントした咽頭上皮細胞50セルのうち、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）の付着している細胞数を、コントロールを100％としたときの付着率に換算した。

#### （5）結果

健常人及び患者の咽頭上皮細胞において、カルボシステインは、濃度依存的にモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）の付着を抑制した（図1）。

#### 15 [実施例2]

呼吸器感染菌の一つであるモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）について、ヒト咽頭上皮細胞への付着に対する、カルボシステインの経口投与による抑制効果を評価した。

#### （1）対象

20 十分なインフォームドコンセントをとった上で、30～54歳の健常人5名及び50～75歳の慢性閉塞性肺疾患患者4名を対象とした。

#### （2）投与方法

1回500mg、1日3回、7日間経口投与した。

#### （3）付着試験

25 カルボシステイン投与前、投与2時間、3日、7日後、投与終了7日後に〔実施例1〕（1）と同様の方法で咽頭上皮細胞を採取した。それぞれの咽頭上皮細胞懸濁液を、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）懸濁液と混合し、一定時間放置後、遠心分離により咽頭上皮細胞に付



着していないモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）を除去した。残った咽頭上皮細胞をサイトスピンによりスライドグラス上に固着させ、グラム染色し、光学顕微鏡によりモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）の付着している咽頭上皮細胞数をカウントした。カルボシステイン投与前のものをコントロールとした。

#### (4) 評価

ランダムにカウントした咽頭上皮細胞50セルのうち、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）の付着している細胞数を、コントロールを100%としたときの付着率として換算し、比較した。

#### 10 (5) 結果

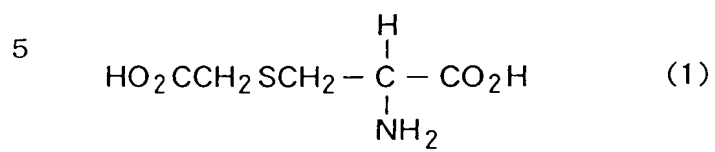
カルボシステインの服用により付着率は低下した。付着率は、カルボシステインの投与中、時間の経過とともに低下し、7日後で最も低くなった。また、カルボシステインの投与終了7日後では、100%に近い値まで再び上昇した（図2）。

#### 15 産業上の利用可能性

発明者らはカルボシステインが、インビトロ及びインビボ（経口投与）において、咽頭上皮細胞への呼吸器感染菌の付着抑制効果を有することを見出した。このことより、カルボシステインが、呼吸器感染に対し、感染以前の段階すなわち気道への細菌の付着の段階において感染症予防の効果を有し得る薬剤として、慢性疾患患者の急性増悪回数軽減や、免疫低下者での細菌感染防止に役立ち、ひいては抗菌剤の汎用による耐性菌の増加防止の一助となることを期待できる。

## 請求の範囲

## 1. 化学式 (1)



で表されるカルボシステインを有効成分とする呼吸器感染症予防剤。

10

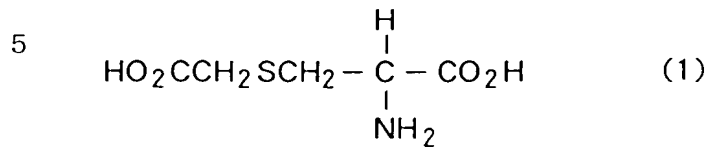
15

20

25

## 要約書

本発明は、化学式 (1)



10      で表されるカルボシステインを有効成分とする呼吸器感染症予防剤に関するものであり、本発明の呼吸器感染症予防剤は、呼吸器感染に対し、感染以前の段階す  
なわち気道への細菌の付着の段階において感染症予防の効果を有し得る薬剤として、慢性疾患患者の急性増悪回数軽減や、免疫低下者での細菌感染防止に役立ち、  
ひいては抗菌剤の汎用による耐性菌の増加防止の一助となることを期待できる。

15

20

25

図 1

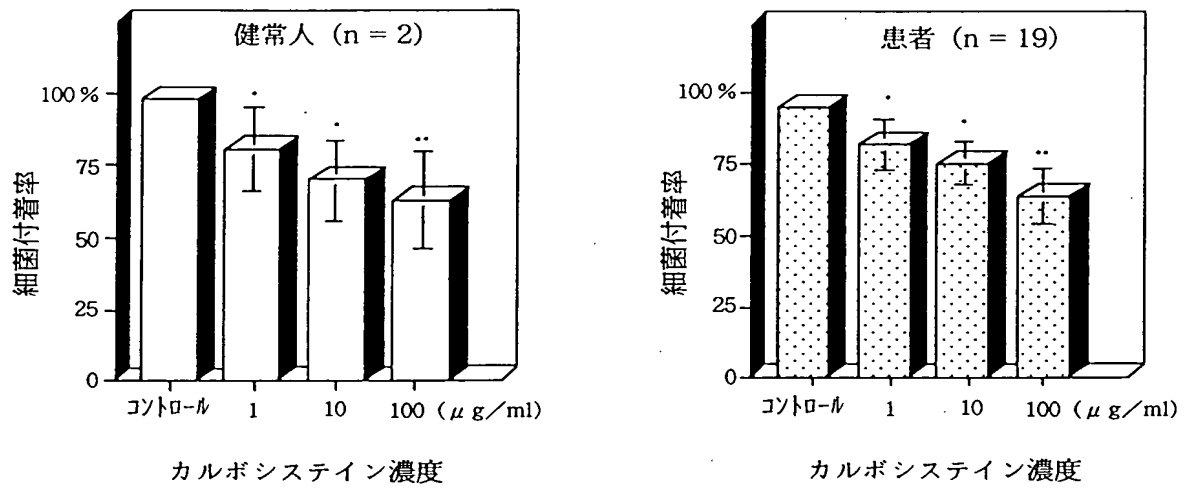
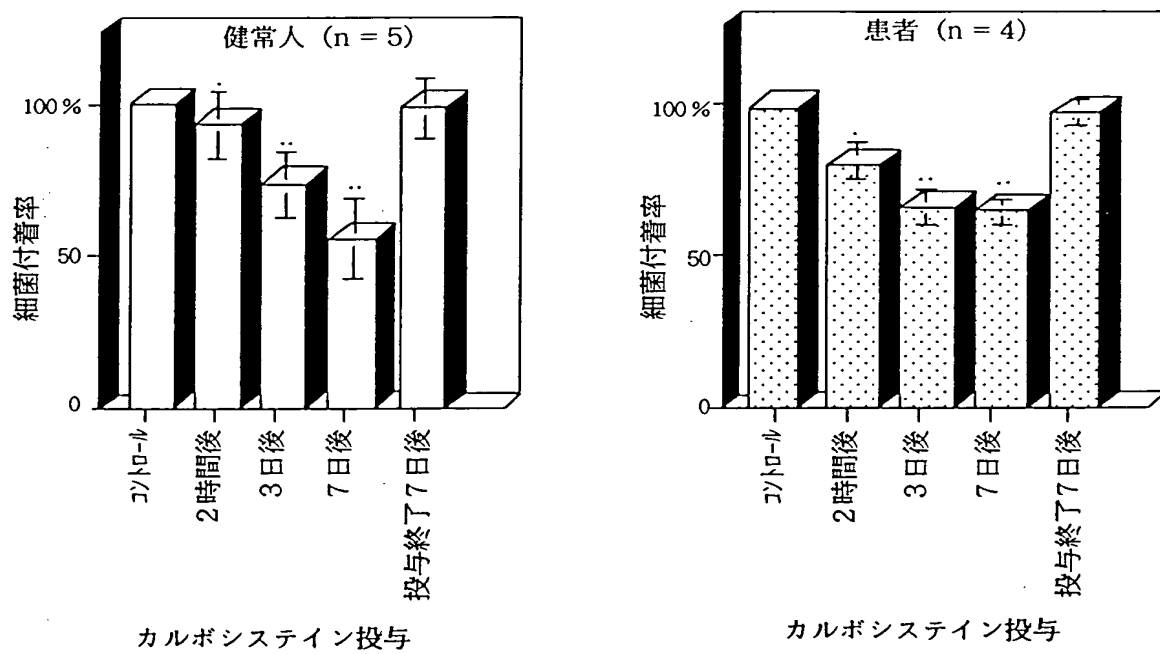


図 2



09/868106

JC03 Rec'd PCT/FTC 14 JUN 2001

## IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Customer No.	026418	
Attorney's Docket No.:	JG-HK-5084 / 500572.20040	
U.S. Application No.:		
International Application No.:	PCT/JP98/05810	
International Filing Date:	DECEMBER 22, 1998	22 DECEMBER 1998
Priority Date Claimed:	DECEMBER 22, 1998	22 DECEMBER 1998
Title of Invention:	PREVENTIVE AGAINST RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASES	
Applicant(s) for (DO/EO/US):	Tsuyoshi NAGATAKE	

ENGLISH TRANSLATION  
OF  
JAPANESE APPLICATION  
AS FILED